

Trudności diagnostyczne orbitopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa u 3-letniej dziewczynki

Diagnostic problems in orbitopathy in the course of Graves' disease in a 3-year old girl

Maria Klatka, Alicja Toton, Katarzyna Wrzosek, Anna Bury

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Adres do korespondencji: Maria Klatka, Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin, mariaklatka@wp.pl

Słowa kluczowe: choroba Gravesa-Basedowa, orbitopatia
Key words: Graves' disease, orbitopathy

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wstęp. Orbitopatia tarczycowa powstaje na skutek uruchomienia mechanizmów odpowiedzi komórkowej przeciwko temu samemu antygenowi obecnemu w fibroblastach. Immunologiczny stan zapalny dotyczy na ogół obu oczodołów, czasami stwarza wrażenie wytrzeszczu jednostronnego. **Opis przypadku.** 3-letnia dziewczynka została skierowana przez lekarza okulistę do Oddziału Neurologii z powodu opadania prawej powieki oraz porażenia nerwu VI oka lewego. W badaniu neurologicznym nie obserwowano objawów piramidowych ani mózdkowych, rozwój dziecka był prawidłowy. Tomografia komputerowa głowy bez odchyłań od normy. W związku ze stwierdzeniem podwyższonych wartości hormonów tarczycy dziewczynkę przeniesiono do Kliniki Endokrynologii Dziecięcej UM w Lublinie. Przy przyjęciu stwierdzono wole tarczycy II stopnia, niewielki wytrzeszcz oka lewego i cechy porażenia nerwu VI po stronie lewej, opadanie powieki po stronie prawej, szmer skurczowy nad sercem oraz tachykardię do 160/min. W badaniach dodatkowych wykazano podwyższony poziom hormonów tarczycy przy obniżonym poziomie TSH, wysoki poziom a-TG (13980,00 IU/ml), a-TPO (1872,00 IU/ml) oraz TSI (37,9 U/L). Badanie USG potwierdziło powiększenie gruczołu tarczowego. Rozpoznano chorobę Gravesa-Basedowa. W związku z występowaniem jednostronnego wytrzeszczu oraz objawów porażenia nerwu okoruchowego prawego i odwodzącego lewego wykonano badanie MRI głowy, w którym nie uwidoczniło zmian patologicznych w oczodołach i w zakresie OUN. W leczeniu zastosowano Metizol oraz Propranolol, obserwowano stopniową normalizację poziomu hormonów obwodowych. Rozważano możliwość włączenia steroidoterapii, jednakże ze względu na brak zmian naciekowo-obrzękowych w oczodołach w badaniach obrazowych nie zdecydowano się na leczenie metyldprednizolonem. Obecnie kontynuowane jest leczenie tyreostaticzne, objawy porażenia n. VI i III oraz wytrzeszcz oka lewego ustąpiły. Dziecko pozostaje pod stałą kontrolą okulistyczną i endokrynologiczną. Endokrynol. Ped. 12/2013;4(45):71-76.

Introduction. Thyroid gland orbitopathy develops as a result of triggering the mechanism of cellular response against the same antigen which is present in fibroblasts. Immunological inflammation refers usually to both orbits, in about 15% of cases the intensity of this condition in one eye is higher, which makes an impression of unilateral exophthalmos. **Case history.** A 3-year old girl was referred to the Neurological Ward by an ophthalmologist for a droopy eyelid in the right eye and ophthalmoplegia of nerve VI in the left eye. The neurological examination did not reveal any pyramidal or cerebellar signs, the development of a child was normal. The CT scan of head was within normal limits. Laboratory tests revealed the increased values of thyroid hormones and the girl was transferred to the Teaching Hospital of Paediatric Endocrinology, Medical University in Lublin. On admission a second degree thyroid goitre was found, moderate exophthalmos in the left eye and features of ophthalmoplegia of nerve VI on the left side, droopy eyelid in the right eye, systolic murmur above the heart and tachycardia up to 160/min. The additional tests confirmed the increased level of thyroid hormones with the decreased level of TSH, high level of a-TG (13980,00 IU/ml), a-TPO (1872,00 IU/ml) and TSI (37,9 U/L). The ultrasound examination revealed the enlargement of the thyroid gland. On the basis of the above tests the diagnosis of Graves' disease was made. Due to the presence of unilateral exophthalmos and the symptoms of paralysis of the right oculomotor nerve and the left abducent nerve the MRI test of the head was performed, which did not reveal pathological changes in the orbits and within OUN. Methimazol and Propranolol were administered and gradually the level of peripheral hormones was back to normal. The introduction of therapy with steroids was considered. However, due to the absence of infiltrates and oedema within the orbit in diagnostic tests the treatment with methylprednisolon was not started. The treatment with thyreostatics is still continued, the symptoms of paralysis of the nerve VI and the nerve III and exophthalmos in the left eye subsided. The child remains under the supervision of an ophthalmologist and an endocrinologist. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;4(45):71-76.

Wstęp

Tyreotoksykoza u małych dzieci występuje z częstością 0,1/100 000, a u nastolatków 3/100 000, najczęstszą jej przyczyną jest choroba Gravesa-Basedowa (ch. GB) [1–3]. Oftalmopatia, będąca główną pozataarczycową manifestacją tej choroby u dzieci, pojawia się zwykle w postaci łagodnej, związanej z nadmierną aktywacją układu współczulnego. Zmiany te polegają na dyskretnym obrzęku tkanek miękkich, poszerzeniu szpar powiekowych oraz nadmiernym wydzielaniu łez [4–6]. Objawy takie, jak retrakcja górnej powieki, powodująca wyraz przerażonych oczu, nienadążanie powieki za ruchem gałki ocznej, występują u 25–60% pacjentów pediatrycznych z ch.GB [6]. Nie upośledzają one zdolności widzenia, nie stanowią zagrożenia utratą wzroku, nie wymagają specjalistycznego leczenia, cofają się w miarę ustępowania nadczynności tarczycy lub pozostają na stałe, stanowiąc defekt kosmetyczny [7]. Zajęcie tkanek oczodołu u młodszych dzieci zdarza się rzadziej niż u nastolatków (31,2% vs 68,2%), wraz z wiekiem częściej pojawiają się też bardziej nasilone postaci orbitopatii [8]. Wytrzeszcz oraz objawy ze strony mięśni okoruchowych gałki ocznej są sygnałem fazy naciekowo-obrzękowej oftalmopatii. Dokładna patofizjologia tej postaci pozostaje niejasna. Prawdopodobnie proces zapalny obejmujący tkanki miękkie jest wynikiem reakcji autoimmunologicznej, skierowanej przeciwko wspólnym antygenom

w komórkach nabłonka pęcherzykowego tarczycy oraz fibroblastach oczodołu i skóry oraz preadipocytach oczodołu, głównie receptora dla TSH (TSH-R) [7, 9, 10]. Postać naciekowo-obrzękowa orbitopatii występuje nawet u 90% dorosłych pacjentów z ch.GB, u małych dzieci zaś ciężka oftalmopatia tarczycowa opisywana jest sporadycznie [7, 11].

Określenie stopnia zaawansowania orbitopatii tarczycowej zależy od oceny kilku kategorii objawów, które opisuje się według klasyfikacji Wernera lub jego nieco zmodyfikowanej wersji wg Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego NOSPECS [6–8, 12].

W każdej z 6 klas zaawansowanie ocenia się w 3-stopniowej skali: a – niewielkie, b – umiarkowane, c – znaczne [8]. Klasy 2 do 6 uwzględniają obecność procesu naciekowo-obrzękowego. Ciężkie zmiany oczne, powyżej klasy 3c, stanowią zagrożenie utratą wzroku i wymagają specjalistycznego leczenia [7]. O rozpoznaniu oftalmopatii tarczycowej decyduje łączna interpretacja obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych i obrazowych. Do badań obrazowych wykonywanych w tym celu należy przede wszystkim badanie metodą rezonansu magnetycznego, które pozwala na uwidocznienie ognisk zapalnych w obrębie tkanek pozagałkowych. Jeżeli typowe obustronne objawy oftalmopatii współlistnieją z nadczynnością tarczycy, rozpoznanie można ustalić bez konieczności wykonywania badań obrazowych. Prawdziwe jednostronne zajęcie tkanek oczodołu występuje rzadko (ok. 5%); za

Tabela 1. Klasyfikacja NO SPECS wg American Thyroid Association, w każdej z 6 klas zaawansowanie ocenia się w 3-stopniowej skali: a – niewielkie, b – umiarkowane, c – znaczne [12]

Table 1. The NO SPECS classification according to American Thyroid Association, in every from 6 classes the intensification of changes evaluates in 3-gradual scale: a – slight, b – moderate, c – severe [12]

Klasa	Opis	Objawy
0	bez symptomów	
1	tylko oznaki (ang. <i>only signs</i>)	objaw Graefego szeroka szpara powiek retrakcja powiek
2	zajęcie tkanek miękkich	obrzęk powiek obrzęk spojówek zamglenie widzenia
3	wytrzeszcz (ang. <i>proptosis</i>)	wytrzeszcz 1. 20-23 mm 2. 23-27 mm 3. 3.>27 mm
4	zajęcie mięśni ocznych	ograniczenie ruchomości gałek, dwojenie
5	zajęcie rogówki	uczucie piasku pod oczami światłowstręt zapalenie rogówki
6	utrata wzroku	spadek ostrości wzroku ubytki pola widzenia zaburzenia widzenia barw

pomocą czułych metod diagnostycznych (USG, TK, MR) pewne cechy orbitopatii, jak zgrubienie mięśni, stwierdza się najczęściej obustronnie [6].

Opis przypadku

Przedstawiamy przypadek 3-letniej dziewczynki dotychczas zdrowej, która przez lekarza okulistę została skierowana do oddziału neurologii z powodu opadania powieki po stronie prawej i ograniczenia odwodzenia gałki ocznej po stronie lewej. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono dodatkowych odchyśleń od normy, w tomografii komputerowej głowy nie uwidoczono patologii w zakresie struktur wewnątrzczaszkowych. Ze względu na nieprawidłowe wyniki badań hormonów tarczycy dziecko zostało przeniesione do Kliniki Endokrynologii. Przy przyjęciu dziewczynka była w stanie ogólnym dobrym, w badaniu fizykalnym stwierdzono niewielki wytrzeszcz i ograniczenie odwodzenia oka lewego, opadanie powieki po stronie prawej, wole II, tachykardię do 160/min, szmer skurczowy nad sercem ok. 2/6, dziecko oddawało luźne stolce. Badania laboratoryjne wykazały podwyższony po-

ziom wolnej tyroksyny FT4 (43 pmol/l), bardzo niski poziom TSH (0,01 mU/l), wysoki poziom przeciwciał przeciwarczycowych- a-TG (13980,00 IU/ml, N< 115IU/ml), a-TPO (1872,00 IU/ml, N<34 IU/l) oraz przeciwko receptorom TSH (37,9 U/L, N<1). W wykonanym badaniu USG stwierdzono powiększenie gruczołu tarczowego. Konsultujący dziecko okulista stwierdził opadanie i zaburzenie ruchomości powieki górnej prawej oraz zaburzenia ruchomości oka prawego ku górze, a także zaburzenia odwodzenia, ruchu ku dołowi i niewielki wytrzeszcz oka lewego, nie stwierdzano uszkodzeń rogówki, ze względu na brak współpracy dziecka nie oceniano ostrości wzroku.

W badaniu MRI – tkanka mózgowa bez uchwytanych zmian ogniskowych, obraz struktur anatomicznych obu oczodołów oraz odcinków proksymalnych nerwów czaszkowych określono jako niezmienniony.

W leczeniu zastosowano Metizol oraz Propranolol, obserwowano stopniową normalizację poziomu hormonów obwodowych, po 9 miesiącach terapii TSH nadal pozostaje obniżone. W związku z wielomiesięcznym utrzymywaniem się objawów



Ryc. 1. Dziewczynka zdrowa w wieku 2 lat
Fig. 1. Healthy girl aged 2 years



Ryc. 2. Dziewczynka w wieku 3 lat w chwili przyjęcia do szpitala
Fig. 2. The girl at the age of three years at the time of admission to hospital

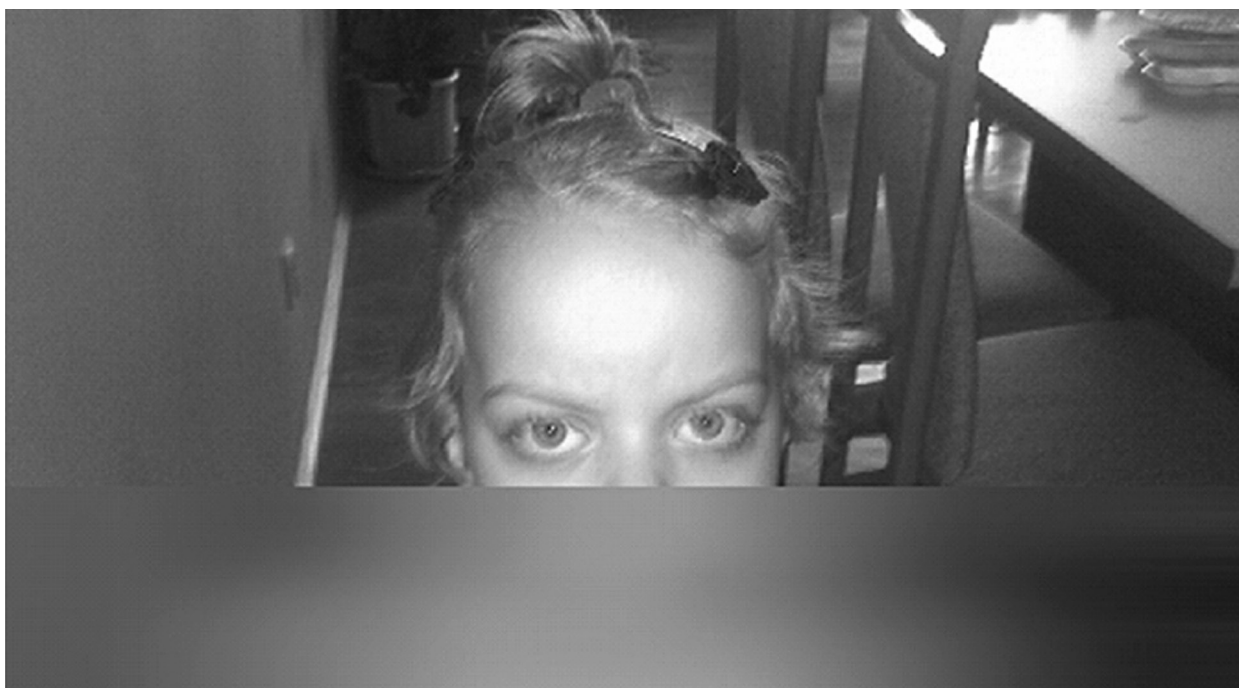
ocznych, po konsultacjach okulistycznych, rozważano możliwość włączenia steroidoterapii, jednakże ze względu na brak zmian naciekowo-obrzękowych w oczodołach w badaniach obrazowych nie zdecydowano się na leczenie metylprednizolonem.

W kontrolnym badaniu okulistycznym po 9 miesiącach od włączenia leczenia stwierdzono ustąpienie zaburzeń ruchomości gałek ocznych, retrakcję górnej powieki i niewielki wytrzeszcz oka lewego, w pomiarze egzoftalmometrycznym prawidłowe odległości szczytu rogówki od skroniowej krawędzi oczodołu (16 i 14 mm).

Obecnie po 12 miesiącach leczenia tyreostatykami nadal obecna jest niewielka retrakcja powiek, ruchomość gałek ocznych jest prawidłowa. Kontynuowane jest leczenie tyreostatyczne, objawy porażenia n. VI i III oraz wytrzeszcz oka lewego ustąpiły. Dziecko pozostaje w stałej kontroli okulistycznej i endokrynologicznej.

Dyskusja

W opisywanym przez nas przypadku wystąpiła nietypowa konstelacja objawów orbitopatii tarczycowej – prawostronna ptoza i upośledzenie spojrze-



Ryc. 3. Dziewczynka po 12-miesięcznej kuracji tyreostatykami. Nadal pozostaje pod stałą kontrolą endokrynologiczną i okulistyczną

Fig. 3. A girl after 12-month antithyroid treatment. It still remains in constant control of endocrine and ophthalmologic

nia ku górze, lewostronny wytrzeszcz z zaburzeniem odwodzenia i spojrzenia ku dołowi. Z tak opisanych objawów można by wnioskować o obustronnym zajęciu mięśni dźwigaczy powiek, prawostronnie mięśnia prostego górnego, lewostronnie mięśnia prostego bocznego i prostego dolnego. Według skali NOPSPEC zmiany oczne przyporządkowano do klasy 4 ze względu na upośledzenie ruchomości gałek ocznych. W dwukrotnie powtarzanych jednak badaniach obrazowych oczodołu (MRI) nie stwierdzono zmian patologicznych w zakresie mięśni zewnętrznych gałki ocznej. Nie uwidoczniło także innych nieprawidłowości w obrębie oczodołu, zatem ze względu na cechy tyreotoksykozy w badaniach laboratoryjnych, podwyższony poziom przeciwciał przeciw receptorowi dla TSH, przyjęto postawę wyczekującą. Po 5 miesiącach od rozpoczęcia leczenia tyreostatycznego dziewczynka odzyskała pełny zakres ruchomości gałki ocznej. Zajęcie mięśni gałki ocznej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa u małych dzieci jest bardzo rzadkie. W większości przypadków ograniczenia ruchomości gałki ocznej są niewielkie.

Z danych z literatury u opisywanych pacjentów z klinicznymi objawami miopatii ocznej, u których wykonywano badania obrazowe, stwierdzano obrzęk mięśni [4, 13–16]. Opadanie powieki nie jest objawem typowym dla choroby GB.

W dostępnym piśmiennictwie opisywano kilku pacjentów z ptozą i retrakcją powieki po przeciwnej stronie, z towarzyszącą tyreotoksykozą. Objawy te związane są najprawdopodobniej z objęciem przez proces naciekowo-zapalny dźwigacza górnej powieki, retrakcja może też mieć charakter kompensacyjny, wynikający z prawa Heringa [17, 18]. W diagnostyce różnicowej opadania powieki wraz z zaburzeniami ruchomości gałki ocznej należy wziąć pod uwagę porażenie nerwu okoruchowego, uraz, a także miastenię, gdyż u 5% do 10% pacjentów z tą chorobą współistnieją choroby tarczycy [19]. W pracy Kitthaweesina i in. opisywano przypadek 7-letniej dziewczynki, u której opadanie powieki w przebiegu miastении wyprzedziło o 2 lata ujawnienie się nadczynności tarczycy [20]. Perlman w swoim artykule opisał także dziecko z niestałą oftalmoplegią i ptozą oraz osłabieniem mięśni twarzy, u którego jedynym podłożem choroby okazała się nadczynność tarczycy w przebiegu choroby GB [21]. Autorzy prac dotyczących małych dzieci z rozpoznaną chorobą GB zwracają uwagę na możliwość wystąpienia kraniosynostozy i zaburzeń rozwoju, w tym opóźnionego rozwoju mowy i przyspieszenia wzrostu, związanych z tyreotoksykozą [22, 23]. U opisywanej dziewczynki tyreotoksykoza wystąpiła w 3 roku życia, obserwowano niewielkie przyspieszenie tempa wzrostu,

rozwój psychomotoryczny był adekwatny do wieku dziecka.

Podsumowanie

Oftalmopatia tarczycowa u małych dzieci może stanowić wyzwanie diagnostyczne, głów-

nie ze względu na rzadkość występowania choroby Gravesa- Basedowa w tej grupie wiekowej. Ma ona jednak zdecydowanie łagodniejszy przebieg niż u pacjentów dorosłych, objawy oczne często wycofują się po uzyskaniu eutyreozy.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Yalçın H., Akçora B., Balcı A.: Graves' Disease with Exophthalmia in a Two-Year Old Child. *Mol. Imaging Radionucl. Ther.*, 2011 December:20(3), 111–113.
- [2] Lavard L., Ranlov I., Perrild H. et al.: Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark 1982–1988. A nationwide study. *Eur. J. Endocrinol.*, 1994 Jun:130(6), 565–8.
- [3] Grüters A.: Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, 1999:107 Suppl 5, 172–4.
- [4] Durairaj V.D., Bartley G.B., Garrity J.A.: Clinical features and treatment of Graves ophthalmopathy in pediatric patients. *Ophthal Plast Reconstr. Surg.*, 2006 Jan-Feb:22(1), 7–12.
- [5] Glaser N.S., Styne D.M.: Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997 Jun:82(6), 1719–26.
- [6] Bednarczuk T., Bar-Andziak E., Hubalewska-Dydejczyk A. et al.: Postępowanie w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa. *Medycyna Praktyczna, WS*, 2009:02, 107.
- [7] Jastrzębska H.: Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej oftalmopatii tarczycowej. *Postępy Nauk Medycznych*, 2008:2, 115–125.
- [8] Ziółkowska E., Kubiak M., Wiśniewski T. et al.: Oftalmopatia w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa – rozpoznanie i leczenie z uwzględnieniem roli radioterapii. *Współczesna Onkologia*, 2007:11, 9, 463–468.
- [9] Krassas G.E., Segni M., Wiersinga W.M.: Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005 Oct:153(4), 515–21.
- [10] Rabska-Pietrzak B.: Ocena przebiegu oftalmopatii w chorobie Graves- Basedowa u dzieci i młodzieży. *Endokrynologia Pediatryczna*, 2003:2, Nr 1(2), 45–53.
- [11] Jack R. Wall, Lahooti H.: Patogeneza orbitopatii tarczycowej – czy reakcja autoimmunologiczna przeciwko receptorowi TSH tłumaczy wszystko? *Endokrynologia Polska*, t. 61; 2010:2, 222–227.
- [12] Jarzab B., Płaczkwicz-Jankowska E.: Orbitopatia tarczycowa. W: *Choroby wewnętrzne. A. Szczeklik (red.), tom I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005*, 1057–9.
- [13] Holt H., Hunter D.G., Smith J. et al.: Pediatric Graves' ophthalmopathy: the pre – and postpubertal experience. *J. AAPOS*, 2008 Aug:12(4), 357–60.
- [14] Chan W., Wong G.W.K., Fan D.S.P. et al.: Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br. J. Ophthalmol.*, 2002 July:86(7), 740–742.
- [15] Acuna O., Athanassaki I., Paysse E.: Association between thyroid stimulating immunoglobulin levels and ocular findings in pediatric patients with Graves disease. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 2007 December:105, 146–151.
- [16] Uretsky S.H., Kennerdell J.S., Gutai J.P.: Graves' ophthalmopathy in childhood and adolescence. *Arch. Ophthalmol.*, 1980:98, 1963–1964.
- [17] Laloux P., Mourain S., Buyschaert M.: Palpebral asymmetry and Graves' ophthalmopathy. *Acta. Neurol. Belg.*, 1987 Nov-Dec:87(5), 273–80.
- [18] Lohman L., Burns J.A., Penland W.R. et al.: Unilateral eyelid retraction secondary to contralateral ptosis in dysthyroidophthalmopathy. *J. Clin. Neuroophthalmol.*, 1984 Sep:4(3), 163–6.
- [19] Weissel M.: Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997 Nov:82(11), 3905–6.
- [20] Kitthaweesin K., Auvichayapat N., Panamonta O.: Ocular myasthenia gravis and auto-immune thyroiditis in children. *J. Med. Assoc. Thai.*, 2005 Nov:88 Suppl 9, 131–3.
- [21] Perlman S.J., Zaidman C.M.: Childhood Graves Disease Masquerading as Myasthenia Gravis. *J. Child. Neurol.*, 2013 Oct:28(10), 1309–11.
- [22] Segni M., Leonardi E., Mazzoncini B. et al.: Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid*, 1999 Sep:9(9), 871–7.
- [23] Arisaka O., Hosaka A., Arai H.: Graves' disease associated with exophthalmos, cerebral ventricular dilatation and accelerated growth. *Arch. Dis. Child.*, 1997 Jan:76(1), 62–4.